



Hinweise zu individuellen Heilversuchen mit Hydroxychloroquin bei stationär behandelten Patienten mit COVID-19

Vorbemerkungen

Zahlreiche potentielle antivirale Therapien werden im Kontext von COVID-19 diskutiert. Für keine dieser Therapien gibt es bisher einen eindeutigen Wirksamkeitsbeleg aus klinischen Prüfungen, so dass auch für keine der diskutierten Optionen derzeit eine Arzneimittelzulassung in Erwägung zu ziehen ist. Aktuell sind noch zu wenige Daten verfügbar, um für Deutschland eine Therapieempfehlung, unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung auszusprechen. Der Einsatz von Arzneimitteln ist daher erst bei schweren Verlaufsformen im Rahmen einer Einzelfallentscheidung zu erwägen. Es muss daher vor Beginn einer antiviralen Therapie als individueller Heilversuch eine sehr sorgfältige Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses erfolgen. Vorzugsweise sollten Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden. Kontaktinformationen zur den vom BfArM genehmigten klinischen Prüfungen mit Hydroxychloroquin finden Sie im Europäischen „[Clinical Trials Register](#)“.

Neben individuellen Heilversuchen mit noch nicht zugelassenen Substanzen, die in der Regel nur in geringen Mengen verfügbar sind, werden auch für andere Erkrankungen zugelassene Arzneimittel in Therapieversuchen bei COVID-19 Patienten angewendet. Dieser Ansatz findet in einem sogenannten „Off-Label-Use“ statt, d.h. die verwendeten Arzneimittel sind grundsätzlich zugelassen und damit arzneimittelrechtlich verkehrsfähig, werden aber nicht in der zugelassenen Indikation, Population und/oder Dosierung verwendet. In solchen Fällen wird zu einer erweiterten dokumentierten Aufklärung geraten, die auch über das Wesen einer solchen Behandlung informieren sollte, insbesondere darüber, dass das Arzneimittel nicht zur Behandlung von COVID-19 zugelassen ist und keine gesicherten Daten über Wirksamkeit und Sicherheit bei diesem Off-Label-Use vorliegen. Nebenwirkungen sollten unbedingt an den pharmazeutischen Unternehmer, die Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemeldet werden (<https://humanweb.pei.de/>).

Nachfolgend werden behandelnden Ärztinnen und Ärzten Hinweise zur Behandlung von **stationär** behandelten COVID-19 Patienten mit Hydroxychloroquin gegeben. Diese Hinweise stellen keine offiziellen Behandlungsempfehlungen dar. **Die hier dargestellten Informationen sind darüber hinaus unvollständig. Die vollständigen Informationen sind den jeweils aktuellen Fachinformationen der verwendeten Präparate zu entnehmen. Sofern ein Off-Label-Use von Hydroxychloroquin bei COVID-19 erwogen wird, sollte dieser ausschließlich bei stationär behandelten Patienten erfolgen.**

Hydroxychloroquin

Die zugelassenen Anwendungsgebiete sind

- Rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen und Lupus erythematodes
- Malariaphylaxe und Therapie der unkomplizierten Malaria



Hydroxychloroquin darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen 4-Aminochinoline oder einen der sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- Netzhauterkrankungen: Makulopathie, Retinitis pigmentosa

Anwendung bei COVID-19

Hydroxychloroquin verfügt nicht über eine Zulassung bei COVID-19. Die Anwendung stellt eine sogenannte Off-Label-Behandlung dar. Daten aus prospektiven randomisierten kontrollierten klinischen Prüfungen zur Wirksamkeit und Sicherheit liegen derzeit nicht vor. Die gegenwärtig verfügbaren Daten basieren im Wesentlichen auf in-vitro-Untersuchungen und Fall-Kontroll-Studien [1, 2]. Der Wissensstand zur Anwendung von Hydroxychloroquin bei COVID-19 ist noch sehr limitiert und im stetigen Wandel [3-7].

Dosierung bei COVID-19

Die in Publikationen beschriebenen Dosierungen von Hydroxychloroquin bei COVID-19 sind nicht einheitlich. Zumeist werden Tagesdosen von 400-600 mg verwendet (tgl. Erhaltungsdosis). Dosen von 5 mg/kg Körpergewicht bzw. 6,5 mg/kg Körpergewicht bezogen auf das Idealgewicht bei übergewichtigen Patienten wurden angewendet. Die Tagesdosis wird in der Regel auf 1-2 Gaben verteilt. Zur schnelleren Sättigung sehen einige Behandlungsprotokolle die Gabe von 2 x 400 mg an Tag 1 vor. Die Behandlungsdauer bei COVID-19 wird unterschiedlich berichtet und beträgt zwischen 5 und 10 Tagen [2-7].

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Retinopathien

Das Risiko von Netzhautschädigungen ist als gering einzuschätzen bei Tagesdosen bis zu 5 mg/kg Körpergewicht bzw. 6,5 mg/kg bezogen auf das Idealgewicht bei übergewichtigen Personen und einer kumulativen (Gesamt-)Dosis unter 200 g.

Hypoglykämie

Unter der Behandlung mit Hydroxychloroquin sind schwere Hypoglykämien aufgetreten.

Chronische Kardiotoxizität

Unter der Behandlung mit Hydroxychloroquin wurde über Kardiomyopathien berichtet, die zu Herzinsuffizienz führen können, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang.

Niereninsuffizienz

Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion geboten. Gegebenenfalls muss die Dosis reduziert werden. Näheres dazu ist der Fachinformation zum eingesetzten Arzneimittel zu entnehmen.

Verlängerung des QT-Intervalls

Vorsicht bei Anwendung von Hydroxychloroquin bei Patienten mit Verlängerung des QT-Intervalls und bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls wie Herzerkrankungen, Bradykardie, ventrikuläre Arrhythmien in der



Vorgeschichte, unbehandelte Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie, die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern (z.B. Antiarrhythmika der Klasse IA und III, trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, bestimmte antimikrobielle Wirkstoffe, wie Fluconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Azithromycin). Der Schweregrad der QT-Verlängerung kann mit steigender Konzentration dieses Arzneimittels zunehmen. Die gleichzeitige Anwendung mit Azithromycin bei COVID-19 ist in der Literatur beschrieben [2]. Die Wirksamkeit der Kombination ist nicht gezeigt; Ergebnisse zur Sicherheit der kombinierten Anwendung sind zurzeit nicht publiziert. Da beide Arzneimittel zur Verlängerung des QT-Intervalls führen können, wird derzeit von der gemeinsamen Anwendung abgeraten.

Vorsicht ist geboten bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegen Chinin
- mit niedriger Krampfschwelle (kann durch Hydroxychloroquin herabgesetzt werden)
- mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- mit Porphyrie oder Psoriasis
- Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QT-Intervall verlängern können oder Herzrhythmusstörungen hervorrufen können.

Bekannte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Hydroxychloroquin

- und Monoaminoxidase-Hemmer sollten nicht gleichzeitig angewendet werden
- kann Digoxin-Plasmaspiegel erhöhen
- kann die Wirkung einer blutzuckersenkenden Therapie verstärken
- kann die Wirkung antiepileptischer Arzneimittel beeinträchtigen

Hydroxychloroquin hemmt CYP2D6. Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Substrat von CYP2D6 sind, ist geboten.

Nebenwirkungen von Hydroxychloroquin können verschiedene Organsysteme betreffen und auch schwerwiegend sein (die Fachinformation des verwendeten Präparates muss beachtet werden).

Bei Bedarf stehen die Behandlungszentren des **Ständigen Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB)** zur individuellen Falldiskussion und Beratung über mögliche weitere Therapien zur Verfügung. Die Kontaktdaten aller STAKOB-Zentren sind unter www.rki.de/stakob zu finden.

Literatur

1. Sahrei Z. et al. 2020. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105945>
2. Gautret P. et al. 2020. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.



<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

3. 2020. Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with covid-19 in Belgium (19 March 2020; Version 4) [https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19 InterimGuidelines Treatment ENG.pdf](https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19%20InterimGuidelines%20Treatment%20ENG.pdf)
4. Hydroxychloroquine Treatment for Severe COVID-19 Pulmonary Infection (HYDRA Trial). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315896>
5. 2020. Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04307693>
6. 2020. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (HC-nCoV). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261517>
7. 2020. Norwegian Coronavirus Disease 2019 Study (NO COVID-19). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04316377>

Fachinformationen / Gebrauchsinformationen zu Hydroxychloroquin

Quensyl® Filmtabletten:

<https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2019/05/17/0584604/O29302b0702084b4e9209d4c1c51939d1.pdf>

Hydroxychloroquin Aristo 200 mg Filmtabletten:

<https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2018/02/23/2195540/O62b803503b18489fa9cc911432968a56.pdf>

Hydroxychloroquinsulfat Dr. Eberth 200 mg Filmtabletten:

<https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2017/07/24/2191285/O7154e55c6eb34d9cb9fbc9ddb7eddc2e.pdf>

Hydroxychloroquin-ratiopharm 200 mg Filmtabletten:

<https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2019/05/03/2200961/O46a4bff42f41465f8b7e09632c83c023.pdf>

Hydroxychloroquin axcount 200 mg Filmtabletten:

<https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2018/08/01/2199584/O29fa6180117f4fad948e4f27af3869b7.pdf>